

学校编码: 10384

密级_____

学号: 24520081153496

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

**PPAR- α 激动剂油酰乙醇胺对高脂血症大鼠
降血脂及肝脏保护作用的研究**

**The hypolipidemic and liver protective effect of PPAR- α
agonist oleoylethanolamide in hyperlipidemic rats**

陈 博

指导教师姓名: 金 鑫 教授

专 业 名 称: 药 理 学

论文提交日期: 2011 年 4 月

论文答辩时间: 2011 年 5 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2011 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的 观察新型 PPAR α 激动剂油酰乙醇胺(oleoylethanolamide, OEA)对高脂血症模型大鼠的降血脂及肝脏保护作用。

方法 以 Triton WR-1339 诱导大鼠急性高脂血症,大鼠腹腔注射 Triton WR-1339(200mg/kg)诱导血脂升高,分别观察给予 OEA(60mg/kg)和非诺贝特(60mg/kg)10h、20h 后对大鼠血清甘油三脂(TG),总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的影响;用高脂饮食建立饮食性高脂血症大鼠模型,将大鼠分为正常对照组、OEA (10 mg/kg、20 mg/kg 和 30 mg/kg)三个剂量组、以及高脂血症模型组,分别观察 OEA 各剂量组对高脂血症大鼠的血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肝重和肝脏系数、肝脏丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的影响。制作冰冻切片观察大鼠肝脏脂质变性程度。

结果 OEA 能显著抵抗 Triton WR-1339 诱导的大鼠血脂升高,给予 OEA(60mg/kg)后 10h、20h,大鼠血清 TG、TC、LDL-C 显著降低($P<0.05, P<0.01, P<0.001$);喂高脂饲料的大鼠模型也同样表明 OEA 具有降低血脂的作用,OEA(10, 20, 30mg/kg)治疗 3w 后,与模型组相比,OEA(20、30 mg/kg)显著降低大鼠血清 TC、TG、LDL-C、ALT、AST;肝脏 TG 和 TC、肝重和肝脏系数、肝脏 MDA 水平($P<0.05, P<0.01, P<0.001$),升高血清 HDL-C 水平,肝脏 GSH-PX 活力($P<0.05, P<0.01, P<0.001$),并具有一定的剂量依赖趋势。光镜检查结果显示,OEA 能降低大鼠肝脏脂质沉积,减轻大鼠肝细胞脂肪变性程度。

结论 OEA 能降低高脂血症大鼠血脂水平,预防高脂血症的发展,抑制肝脏脂肪沉积,并减轻脂质过氧化物对肝脏的损伤。

关键词: 油酰乙醇胺;高脂血症;脂肪肝;大鼠

Abstract

Purpose To observe preventive effect of a novel PPAR α agonist oleoylethanolamide(OEA) on hyperlipidemia and fatty liver in rats.

Methods Animal models of hyperlipidemia induced by Triton WR-1339(200 mg/kg).Hyperlipidaemia was developed by intraperitoneal injection of Triton (200mg/kg body weight); The serum levels were respectively measured, including total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); Animal models of High-fat diet were established, The animals were divided into control, hyperlipidaemic, OEA(10,20,30mg/kg) treated groups, the therapeutic effects of OEA (10,20,30 mg/kg) on hyperlipidemic rats were respectively observed, including serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and Glutamate-pyruvate transaminase(ALT), Glutamic-oxalacetic transaminase(AST), liver weight and liver index, liver tissue malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX). Histopathological changes of rat liver were observe by frozen section.

Results The serum TC, TG, and LDL-C levels were significantly reduced ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$) at 10h, 20h after OEA administration in triton WR-1339 induced hyperlipidemic rats; The similar effects of OEA were obtained from the rats fed high-fat diet. Compared with model group, the results suggest that OEA(20、30 mg/kg) has a hypolipidemic effect, and reducing serum ALT ,AST levels, liver weight and liver index, liver lipids, liver tissue MDA levels, increasing serum HDL-C level and liver tissue GSH-PX activity($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$). Moreover, the histological evaluation of rat liver demonstrated that OEA decreased lipid accumulation.

Conclusion OEA plays an important role in reducing blood lipid, restraining hepatic fatty deposition and protecting liver to get rid of peroxidation injury in hyperlipidemic rats.

Key words: oleoylethanolamide; hyperlipidemia; fatty liver; rat

目 录

摘要.....	I
Abstract.....	II
第一章 前 言.....	1
1.1 高脂血症概述.....	1
1.1.1 临床常用的降血脂药物.....	2
1.2 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α).....	6
1.2.1 PPAR α 概述.....	6
1.2.2 PPAR α 与脂质代谢.....	7
1.2.3 PPAR α 的配体.....	9
1.2.4 油酰乙醇胺 (OEA) 概述.....	11
1.3 本课题研究目的.....	15
参考文献.....	15
第二章 建立大鼠高脂血症模型.....	26
2.1 实验材料.....	26
2.1.1 试剂和器材.....	26
2.1.2 实验动物.....	27
2.2 实验方法.....	27
2.2.1 建立急性大鼠高脂血症模型.....	27
2.2.2 建立饮食性大鼠高脂血症模型.....	27
2.2.3 观察指标.....	27
2.3 结果.....	29
2.4 小结.....	33
参考文献.....	34
第三章 OEA 对高脂血症大鼠降血脂及肝脏保护作用.....	35
3.1 OEA 对急性高脂血症模型大鼠的降血脂作用.....	35
3.1.1 实验材料.....	35

3.1.2 方法.....	35
3.1.3 结果.....	41
3.1.4 小结.....	44
参考文献.....	45
3.2 OEA 对饮食诱导的高脂血症大鼠降血脂及肝脏保护作用	46
3.2.1 实验材料.....	46
3.2.2 方法	47
3.2.3 结果.....	57
3.2.4 小结.....	69
参考文献.....	69
第四章 结论与展望	71
缩略语表	73
致 谢	74

Catalogue

Abstract in Chinese.....	I
Abstract in English.....	II
Chapter 1.....	1
1.1 Overview of hyperlipemia.....	2
1.1.1 Blood lipid-lowering drugs for clinical therapy.....	2
1.2 Peroxisome proliferator activated reportor alpha.....	6
1.2.1 Overview of PPAR α	6
1.2.2 Lipid metabolism and PPAR α	7
1.2.3 Ligands of PPAR α	9
1.2.4 Overview of oleoyethanolamide (OEA).....	11
1.3 The purpose of the paper.....	15
Reference.....	15
Chapter 2 Copy the model of hyperlipemia in rats.....	26
2.1 Materials	26
2.1.1 Reagent and equipment.....	26
2.1.2 Animals.....	27
2.2 Methods.....	27
2.2.1 Animal models of hyperlipidemia induced by Triton WR-1339.....	27
2.2.2 Animal models of hyperlipidemia induced by high-fat diet.....	27
2.3 Results.....	29
2.4 Conclusion.....	33
Reference.....	34
Chapter 3 The hypolipidemic and liver protective effect of oleoyethanolamide in hyperlipidemic rats.....	35

3.1 The hypolipidemic effect of oleoylethanolamide in Triton WR-1339 induced hyperlipidaemic rats.....	35
3.1.1 Materials.....	35
3.1.2 Methods.....	35
3.1.3 Results.....	41
3.1.4 Conclusion.....	44
References.....	45
3.2 The hypolipidemic and liver protective effect of oleoylethanolamide in fat-fed rats.....	46
3.2.1 Materials	46
3.2.2 Methods.....	47
3.2.3 Results.....	57
3.2.4 Conclusion.....	69
References.....	69
Chapter 4 Conclusion and expectation.....	71
List of Abbreviations.....	73
Acknowledgement.....	74

第一章 前言

高脂血症是冠心病、高血压和脑血管疾病的主要危险因素，是严重威胁人类生命健康的疾病之一。近十年来，我国高脂血症发病率呈增长态势，根据 2002 年调查^[1]，我国成人的血脂异常总患病率为 18.6%，目前血脂异常患者达 2 亿人，而且血脂异常的发病率正趋向年轻化，中年人与老年人患病率相近。国内外前瞻性研究已经证实，血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素。防治高脂血症是预防心脑血管疾病的重要途径之一，因而对高脂血症发病机制和调血脂药物的研究越来越受到关注。

贝特类药物是激动过氧化物酶增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 的药理性配基。PPAR α 激活后调节脂质代谢，诱导与脂质代谢有关的酶，促进脂肪酸的 β -氧化及 ω -氧化，降低血清甘油三酯，发挥降血脂，预防动脉粥样硬化的作用。由于降血脂效果显著，以 PPAR α 为靶点的药物一直是研究热点。现有的贝特类药物虽然降血脂效果明显，但易引起肝脏损伤等不良反应。因此研发疗效确切，且毒副作用小的药物具有积极地临床意义。

1.1 高脂血症概述

人体血液中脂质一种或几种成分的升高或降低称为血脂异常，血液中某些脂质成分升高称高脂血症或高脂蛋白血症。临床上通常以成人空腹 12~14 小时血胆固醇超过 240 mg/dL，甘油三酯超过 200mg/dL，儿童胆固醇超过 160mg/dL 为高脂血症标准。

高脂血症可分为原发性和继发性两大类。继发性高脂血症是继发于其他疾病如糖尿病、肾病和甲状腺功能减退等。原发性高脂血症是原因不明的高脂血症，已证明有些是遗传缺陷。血脂异常一般引发因素^[2]：1) 饮食因素，膳食结构不合理摄入过多的高胆固醇、脂肪酸及高热量饮食，活动量过少造成脂质代谢紊乱。2) 年龄，研究表明，老年人低密度脂蛋白(LDL)受体活性减退，年龄本身可使血清胆固醇增加约 0.78mmol/L。3) 雌激素水平，雌激素能增加 LDL 受体的活

性。4) 遗传性质代谢异常或基因缺陷。5) 继发于糖尿病、肾肾病综合症等疾病。
6) 药物影响：如噻嗪类利尿药可能增高 TC，LDL-C，TG 等。

分型	血清脂蛋白变化		血脂变化
I	CM 增高	胆固醇↑	甘油三酯↑↑↑
IIa	LDL 增加	胆固醇↑↑	
IIb	VLDL 和 LDL 同时增加	胆固醇↑↑	甘油三酯↑↑
III	IDL 增加	胆固醇↑↑	甘油三酯↑↑
IV	LDL 增加		甘油三酯↑↑
V	VLDL 和 CM 同时增加	胆固醇↑	甘油三酯↑↑↑

表 1.1 高脂蛋白血症分型(1970 年世界卫生组织(WHO)建议将高脂蛋白血症分为六型)

高脂血症的危害是隐匿、逐渐、进行性和全身性的。高脂血症最重要的也是直接的损害是加速全身动脉粥样硬化(AS)。众多流行病学调查资料证明，血脂代谢异常是引起心脏和大血管 AS 的重要脂类危险因素。血清 TC 与冠心病(CHD)发病成正相关的结论已被国内外许多研究证实^[3-5]。

1.1.1 临床常用的降血脂药物

1.1.1.1 HMG-CoA 还原酶抑制剂

人体内的胆固醇分为内源性和外源性两类。外源性胆固醇来自富含胆固醇的食物，内源性胆固醇由各组织细胞自行合成。人体内的胆固醇主要来自内源性途径 HMG-CoA 还原酶是胆固醇合成的限速酶，在胆固醇合成中具有重要意义。若抑制此酶则内源性的胆固醇合成减少。HMG-CoA 还原酶抑制剂或称他汀类药物的发现对高脂血症的治疗带来了革命性变化^[6]。该类药物是上世纪 70 年代发展起来的一类调脂药，其作用机制为竞争性与 HMG-CoA 结合，抑制酶的活性，使肝细胞内胆固醇合成减少，而诱导肝细胞膜低密度脂蛋白受体(LDLR)增加，继而通过 LDL 受体调控途径，加速血清 LDL 的清除，使血清 LDL-C 水平下降。LDLR 是多功能蛋白，由 836 个氨基酸组成，广泛分布于肝脏、动脉壁平滑肌细胞、肾上腺皮质细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞。各组织或细胞的 LDL 受体活性差别很大。LDL 是由中间密度脂蛋白(IDL)在肝脏内转化

而来,新近的研究结果提示,肝脏也可直接合成分泌少量 LDL。一般认为,大多数 LDL 是由肝脏内和肝外的 LDL 受体进行代谢,占体内 LDL 代谢的 70%-75%,其余的 LDL 则经由非特异性、非受体依赖性的途径进行代谢^[7-10]。LDL 与受体结合后,LDL 颗粒被吞饮,然后进入溶酶体。在溶酶体中,LDL 被水解释放出游离胆固醇。游离胆固醇可掺入细胞浆膜中,被细胞膜所利用或转换成其他物质。而 LDL 受体则可再循环。在这个过程中,LDL 向细胞提供胆固醇,同时又受到多方面的调节,其中最主要的是 LDL 受体的调节。LDL 受体的活性是决定 LDL 分解代谢速率的重要因素,是影响整个 LDL 代谢的关键环节。LDLR 可与含 ApoE 或 ApoB100 的脂蛋白,如 LDL、VLDL、 β -VLDL 结合,内吞入细胞,使其获得脂类,主要是胆固醇,用于细胞增殖和固醇类激素及胆汁酸盐的合成等。LDLR 在脂蛋白代谢中具有十分重要的意义,LDLR 的缺失会导致严重的高胆固醇血症。大量研究表明,LDL-C 水平越高,患 AS 的危险性越大^[11-15]。当血清胆固醇增高时,机体通过抑制内源性胆固醇合成以及增加胆固醇的清除,使之维持正常水平。

该类药物有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀等。代表药为洛伐他汀,本品具有良好的降低 TC 和 LDL-C,以及 HDL-C 升高的作用。他汀类的化学结构不同决定了它们主要药理性能的不同,主要表现在对酶的亲和力、组织选择性、体循环的可获得性,代谢转换和清除方式不同^[16]。除降低血清胆固醇外,可能还能降低非调脂抗胆固醇硬化机制,主要包括改善血管内皮功能、抑制血管平滑肌增殖和迁移、抗炎症反应,抑制血小板聚集等^[17-20]。他汀类主要用于游离胆固醇升高为主的高血脂,或 TC 轻度升高后混合型高血脂症^[21]。该类药物无严重不良反应,较常见的为胃肠道反应,长期服用偶有肝肾功能异常,因此肝肾功能不良者慎用,偶有肌痛、乏力等。

1.1.1.2 贝特类

作为核内受体的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α)主要参与脂肪细胞的分化、脂质代谢。PPAR α 具有体内脂质水平传感器的功能,提示其具有调节脂质内环境的可能性^[22]。活性化的 PPAR α 可形成 RXR 和 DNA 上的过氧化物酶体反应元件(PPRE) 结合,促使细胞内与脂肪酸氧化有关的各种酶活化,促进细胞内脂肪酸异化。而且也对血清脂质有影响的载脂蛋白的表达有一定的调节作用

[23]。贝特类是人工合成的 PPAR α 的配体，能激活核膜上的过氧化酶体增殖物激活受体 PPAR α ，PPAR α 是一种强转录因子，激活的 PPAR α 与视黄醛 X 受体形成 PPAR α -RXR 二聚体，结合于 DNA 上的过氧化物酶体反应元件，从而影响目的基因的表达。贝特类通过激活 PPAR α 从而从转录水平诱导脂蛋白脂酶的表达促进极低密度脂蛋白，乳糜微粒等富含甘油三脂的脂蛋白颗粒中的甘油三脂分解。此外，激活的 PPAR α 抑制肝细胞 ApoC 的基因转录，但不影响 ApoE 的合成，使富含甘油三脂的脂蛋白中 ApoC/ApoE 比率下降，促进富含甘油三脂脂蛋白的有效清除。而且，贝特类药物还能减少肝脏中极低密度脂蛋白的合成与分泌，有效降低空腹的甘油三脂水平，提高血清和肌肉组织的脂蛋白活性，从而降低餐后甘油三脂水平。此外，贝特类还能通过增加 HDL-C 含量；抑制凝血，促进纤溶影响导致动脉粥样硬化的因子产生等途径来发挥其抗动脉粥样硬化的作用[24]。高密度脂蛋白被认为是一种抗动脉粥样硬化的血清脂蛋白参与胆固醇逆向转运，促进动脉胆固醇的清除，它是胆固醇从细胞转运出来的不可缺少的受体，HDL 主要是由肝脏和小肠合成。新生的 HDL 呈碟形，由磷脂、游离胆固醇和载脂蛋白组成，载脂蛋白以 ApoA-1 为主，它是卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)作用的部位[25-27]。HDL 可将蓄积于末梢组织的游离胆固醇与血循环中的脂蛋白或某些大分子结合而运送到各组织细胞，主要是肝脏，这种胆固醇被利用的过程称为胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)。RCT 促进组织细胞内胆固醇的清除，维持细胞内胆固醇量的相对恒定，从而限制动脉粥样硬化的发生发展，有抗动脉粥样硬化的作用。HDL 转运肝外组织细胞中的胆固醇，第一步是与细胞表面结合，这个过程由 HDL 受体介导。与 LDL 不同，HDL 与其受体结合后，并不被细胞吞饮入胞内。当 HDL 与其受体结合时，可产生一种信号，这种信号则诱导细胞内的游离胆固醇向细胞表面转移，最后进入 HDL。从细胞来的游离胆固醇，在酶的作用下酯化成胆固醇酯。胆固醇酯则向 HDL 中心核转移，以使酶作用的活性部位能进一步接受游离胆固醇。新生 HDL 在接受大量的胆固醇后则变为成熟的 HDL，这时 HDL 的形状也由碟形变成球形。ApoA-1 是 HDL 的最主要载脂蛋白，分子量为 28.3kDa，是由 243 个氨基酸残基组成的单链蛋白质。载脂蛋白 ApoA-1 是以从脂蛋白表面解离下来的游离形式与 HDL 受体结合。磷脂转运蛋白和胆固醇酯转运蛋白在有游离脂肪酸存在时，可促进 HDL 亚类之间

的互变,同时产生不含脂质形式的载脂蛋白。这些游离的载脂蛋白可以高亲和力与受体特异性结合,进而引起细胞胆固醇流出或摄入的一系列生物化学反应。既是卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)的激活剂和 HDL 的配体,又是胆固醇从细胞移出的不可缺少的接受体,具有胆固醇逆向转运,促进动脉胆固醇清除的作用,ApoA-1 水平与血清 HDL 水平呈正相关。由于已经发现的过氧化酶体增殖物激活受体激动剂对 PPAR α 的各个亚型没有选择性,为了达到更有效的激动 PPAR α 的目的,人们正在寻找具有更强特异性的激动剂^[28]。

1.1.1.3 胆汁酸螯合剂

胆固醇在肝脏代谢为胆汁酸后分泌进入小肠几乎全部被重吸收,形成肠肝循环,阻止胆汁酸的重吸收是该类药的特点,该类药物口服后在肠道与胆汁酸形成螯合物后随粪便排出体外,从而阻断胆汁酸的肠肝循环,促使胆汁酸大量排出,加速肝内胆固醇的代谢,使肝细胞内胆固醇水平下降,主要用于高胆固醇血症的患者。本类药物因不吸收,因此其不良反应方面有明显的优势。临床应用 30 余年来,单用效果不及后来的他汀类降脂药,现已很少单独应用。但多数研究表明,与其它类降脂药联合应用有明显的协同作用^[29],因此在降血脂治疗领域仍然占有相当重要的地位。常用有考来烯胺、考来替泊、降胆葡胺等。

1.1.1.4 烟酸类

烟酸为 B 族维生素,具有广谱降脂作用,它通过抑制 cAMP 的形成,导致甘油三酯酶活性降低,脂肪组织中的脂解作用减慢。其作用强度与服药前的血脂水平及服药剂量有关,血脂水平异常明显,服药量大,疗效也就明显。在调脂药物中是目前惟一降低 Lp(a) 的调脂药物。由于不良反应多而大大限制了烟酸的应用,临床上多用其酯类。如烟酸肌醇酯、烟酸维 E 酯等,虽然不良反应减少,但疗效不及烟酸。近年来缓释技术的出现,使用烟酸制成缓释制剂成为可能,这样就克服了普通剂型的不良反应,具有良好的安全性、耐受性和依从性。使烟酸的应用前景更加广阔。

1.2 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)

1.2.1 PPAR α 概述

过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是由 Isseman^[30]等在 1990 年研究小鼠肝脏反向转录脱氧核糖核酸(cDNA)文库时首先发现, 是一类由配体激活的核转录因子, 属核受体超家族成员之一, 现已发现的 PPARs 有三种亚型, 分别为 PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2), PPAR γ (NR1C3), 这三种亚型是由不同的基因编码的, 在人类分别位于第 22、6 和 3 号染色体上, PPARs 具有多种生物效应, 调节脂肪代谢和调节炎症、免疫以及细胞分化等多作用, 特别是对脂肪酸氧化酶的基因表达具有重要的调节作用, 可促进细胞对脂肪酸的摄取、活化和代谢^[31]。

其中, PPAR α 主要分布于肝脏、心脏、肾脏和小肠及棕色脂肪组织中。人类 PPAR α 有 468 个氨基酸残基, 与其它核受体一样, 在 4 个功能区内有 6 个结构域(A-F)^[32], N 末端的 A/B 区为非配体依赖的转录活化域, 该结构域在三种亚型中的保守性比较低, C 区为 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)。协同作用因子结合域(D 区), 它连接 DNA 结合域和由 E 域组成的配体结合域。C 末端的 E/F 区为高度保守的配体结合区域(ligand binding domain, LBD)形成的复合结构, LBD 对激素的信号转导及转录激活具有重要作用, 具有较高的序列保守性。配体结合区域有两个锌指结构, 它们可以与过氧化物酶体反应元件(Peroxisome proliferator response elements, PPRE)特异结合而发挥转录调控功能^[33-35], 见图 1.1。



图 1.1 PPAR α 结构域组成

PPRE 位于靶基因启动子区域, 由六个核苷酸组成的直接重复序列组成, 又称为 DR-1 反应元件 (Direct Repeat-1 response element)。每个半位由序列为

AGGTCA 的六个核苷酸组成，两个半位间相隔一个核苷酸^[36]。PPAR 通过与视黄醛 X 受体（Retinoid X Receptor, RXR）形成 PPAR/RXA 异源二聚体后结合到 PPRE 上，与其中的 5'端的 PPRE 特异结合，RXR 结合在 PPRE 的 3'半位上。当 PPAR/RXR 异源二聚体与激动剂结合时，它们的构像发生了改变，从而释放出共抑制因子（Corepressor），而与共激活因子（Coactivator）相结合，进而激活靶基因的转录^[37-40]，见图 1.2。

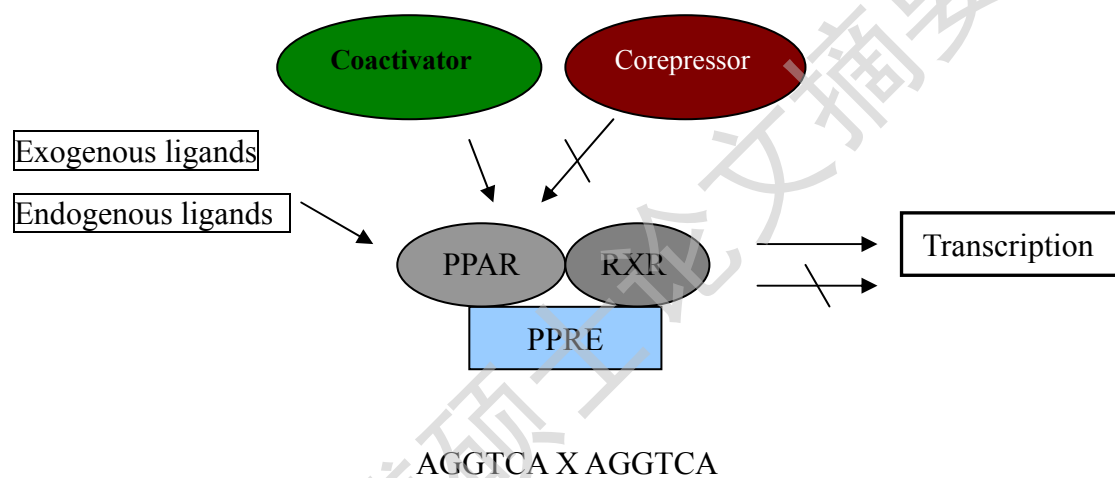


图 1.2 PPARs 的转录激活

1.2.2 PPAR α 与脂质代谢

PPAR α 高表达于具有丰富线粒体和 β 氧化活性的组织如肝脏、骨骼肌、肾皮质、肠粘膜和心脏，在各自表达的组织中 PPAR α 的靶基因主要调节脂肪酸的代谢、脂蛋白的代谢、糖代谢、胰岛素敏感性、炎症、细胞生长和分化等多种生物过程。近年来，PPAR α 与脂质代谢及动脉粥样硬化间的关系逐渐得到证实^[41]，而人工合成的 PPAR α 配体，如非诺贝特、氯贝丁酯等作为降血脂药物已于临床应用多年^[42]。

PPAR α 在脂质代谢中起着关键的调节作用。PPAR α 已知的靶基因几乎与脂质代谢的所有方面有关，包括脂肪酸摄取、结合、氧化，脂蛋白装配，脂质运输^[43-44]。PPAR α 激动剂在调节脂肪酸的 β -氧化中的关键角色已经被大量实验证明，见图^[45] 1.3。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库